

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des
Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Apalutamid

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 11. Juni 2019
von 13:57 Uhr bis 15:05 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Astellas Pharma GmbH:**

Herr Dr. Brauner
Frau Dr. Röseler

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Janssen-Cilag GmbH:**

Herr PD Dr. Eisele
Herr Frosien
Herr Dr. Sindern
Herr Tran

Angemeldete Teilnehmer der Firma **MSD SHARP & DOHME GmbH:**

Herr Hohnhorst
Frau Dr. Sahakyan

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH:**

Frau Dr. Garbe
Frau Wolff

Angemeldete Teilnehmer der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Frau Dr. Bräutigam
Herr PD Dr. Fetscher

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Urologie e. V. (DGU):**

Herr Prof. Dr. Miller

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Kumpf
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 14:00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA. Wir fangen zügig an, damit Sie flott aus der Kälte hier herauskommen. Wir befinden uns im frühen Nutzenbewertungsverfahren, hier ganz konkret zu Apalutamid, Dossierbewertung des IQWiG vom 29. April 2019, zu der zum einen der pharmazeutische Unternehmer Janssen-Cilag eine Stellungnahme abgegeben hat. Stellung genommen haben zum anderen die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, die DGHO und die DGU in einer gemeinsamen Stellungnahme, ferner der Berufsverband der Deutschen Urologen, Astellas Pharma GmbH, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, MSD Sharp & Dohme und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst wie üblich für das Wortprotokoll, das wir führen, die Teilnahme festhalten. Ich bitte Sie auch, nachher, wenn Sie das Wort ergreifen, jeweils ein Mikrofon zu benutzen und Ihren Namen zu nennen, damit das entsprechend protokolliert werden kann.

Für Janssen-Cilag müssten Herr PD Dr. Eisele, Herr Frosien, Herr Dr. Sindern und Herr Tran da sein – jawohl –, für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Frau Dr. Bräutigam und Herr Dr. Fetscher – jawohl. Ich habe gesehen, dass für die DGHO Herr Professor Wörmann da ist, ebenso für die Deutsche Gesellschaft für Urologie Herr Professor Miller. Für Astellas Pharma sind Herr Dr. Brauner und Frau Dr. Röseler anwesend, für MSD Herr Hohnhorst und Frau Dr. Sahakyan – ja –, für Sanofi Frau Dr. Garbe und Frau Wolff – jawohl – und für den vfa Herr Kumpf und Herr Dr. Werner. Alle sind anwesend; es ist niemand mehr hinten, der nicht aufgerufen worden ist.

Dann werde ich jetzt dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht auf die wesentlichen Punkte einzugehen, die heute besprechungsrelevant sein sollten. Mich würde später in der Anhörung ein Punkt interessieren, den die AkdÄ in ihrer Stellungnahme vermerkt hat. Sie hat einen aus ihrer Sicht zu geringen Anteil an Patienten mit adäquaten Folgetherapien angesprochen und die unterschiedliche Inzidenz von unerwünschten Ereignissen mit Todesfolge zwischen den Studienarmen problematisiert. Mich würde interessieren, wie diese adressierten Unsicherheiten einzuordnen sind; das ist der erste Punkt.

Der zweite Punkt, der ganz wichtig ist, weil er auch für die Bewertung sehr relevant ist, betrifft die Frage: Welche Bedeutung wird dem spezifischen unerwünschten Ereignis „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ in der klinischen Praxis beigemessen, und wie werden die diesbezüglich vorteilhaften Ergebnisse zu Apalutamid eingeschätzt? Das ist ja ein Punkt, der sicherlich von erheblicher Relevanz sein wird.

Aber ich gebe zunächst einmal dem pU die Möglichkeit zur Einführung. – Wer macht das? Herr Sindern, Sie? – Jawohl. Bitte schön, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Sindern (Janssen): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Zunächst vielen Dank für die Möglichkeit zu einleitenden Worten. Ich starte damit, dass ich meine Kollegen und ihre jeweiligen Zuständigkeitsbereiche vorstelle. Herr Markus Frosien, in der Abteilung Marktzugang zuständig für Apalutamid, hat hauptverantwortlich am Dossier gearbeitet. Herr Privatdozent Dr. Eisele ist heute, wie auch in früheren Anhörungen, für die Fragen zu den verwendeten Methoden zuständig, und Herr Ngyuen Tran ist in der Medizinabteilung als ärztlicher Fachberater für den Bereich der soliden Tumore verantwortlich. Mein Name ist Jörn Sindern; ich leite bei Janssen innerhalb der Abteilung Marktzugang den für die Nutzenbewertung zuständigen Bereich.

Heute geht es um Patienten mit einem Prostatakarzinom, die noch nicht metastasiert sind, jedoch ein hohes Risiko für eine schnelle Krankheitsprogression in das metastasierte Stadium und damit auch ein höheres Risiko für ein schnelleres Versterben haben. Sie sind bereits kastrationsresistent und befinden sich nicht mehr in einer kurativen Therapiesituation. Hier besteht das primäre Therapieziel in der Verlängerung des Überlebens bei bestmöglichem Erhalt des Gesundheitszustandes. Für das Erreichen dieses Therapieziels kommt der Verzögerung der Bildung von Fernmetastasen eine besondere Bedeutung zu; denn Fernmetastasen sind die Treiber von Mortalität und Morbidität.

Für die SPARTAN-Studie liegt bereits ein zweiter Datenschnitt vor, den wir mit der Stellungnahme eingereicht haben. Beide Datenschnitte zusammen liefern eine breite Evidenzbasis für die Nutzenbewertung. Der zweite Datenschnitt ist mit einer im Median zwei Jahre längeren Beobachtungszeit der reifere. Zu berücksichtigen ist, dass etwa jeder fünfte Patient aus dem Kontrollarm in den Apalutamid-Arm gewechselt ist, nachdem die Studie nach dem ersten Datenschnitt entblindet wurde. Die dadurch bedingte Verzerrung führt dazu, dass insbesondere die Endpunkte in den Kategorien Morbidität und Sicherheit zuungunsten der Therapie mit Apalutamid verzerrt sind.

Aufgrund des ersten Datenschnittes sah das IQWiG in der Bilanz über die Endpunktkategorien einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Diese Bewertung beruht auf der deutlichen Risikoreduktion einer symptomatischen Progression sowie einer insgesamt positiven Nutzen-Schaden-Bilanz. Der zweite Datenschnitt zeigt nun auch einen signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben. Das Hazard Ratio liegt bei 0,75; mit einer Korrektur für das Cross Over liegt das Hazard Ratio bei 0,7, was dem Wert aus dem ersten Datenschnitt entspricht.

Der signifikante Vorteil im Gesamtüberleben bestätigt auch die Surrogateigenschaft des Endpunktes „Metastatenfreies Überleben“. Mit dem Dossier haben wir eine eigene Validierungsstudie vorgelegt, die aus unserer Sicht zeigt, dass MFS für nicht-metastasierte Patienten mit Prostatakarzinom ein validierter Surrogatendpunkt für das Gesamtüberleben ist. Auch wenn aufgrund des zweiten Datenschnittes mit dem nachgewiesenen Mortalitätsvorteil diese Validierungsstudie für die Nutzenbewertung heute vielleicht keine vorrangige Relevanz mehr hat, sehen wir die Surrogatvalidierung weiterhin als wichtigen Beitrag in der Diskussion um die Bewertungsrelevanz von intermediären Endpunkten, insbesondere in frühen Erkrankungsstadien.

Für die Nutzenbewertung von Apalutamid und ADT ergibt sich aus den beiden Datenschnitten ein konsistentes Bild in allen Endpunktkategorien. Im Bereich der Morbidität ist die schon genannte Risikoreduktion für die symptomatische Progression zu nennen. Der Vergleich der 25-Prozent-Quantile im zweiten Datenschnitt zeigt in der SPARTAN-Studie einen Unterschied von 20 Monaten und damit eine deutlich längere Zeit bis zur symptomatischen Progression unter Apalutamid. Im zweiten Datenschnitt zeigen sich nicht nur im gesamten Endpunkt, sondern auch in allen drei Einzelergebnissen statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Apalutamid. In der Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie ergibt sich wie im ersten Datenschnitt ein deutlicher Vorteil unter der Therapie mit Apalutamid, der nun im zweiten Datenschnitt für das 25-Prozent-Quantil einen Unterschied von über zehn Monaten aufweist.

Da der Bildung von Fernmetastasen hinsichtlich der Überlebensprognose des Patienten sowie für die Entwicklung einer belastenden Symptomatik und auch hinsichtlich der psychischen Belastung von Patient und Angehörigen eine besondere Bedeutung zukommt, ist auch das Ergebnis des Endpunktes „Verlängerung der Zeit bis zur Metastase“ mit einer Risikoreduktion von über 70 Prozent ein Beleg für die hohe Wirksamkeit von Apalutamid, das mit den zuvor genannten Ergebnissen zu Mortalität und Morbidität konsistent ist. Für beide Datenschnitte liegen umfassende Analysen zur gesundheitsbezo-

genen Lebensqualität vor. Da sich im Endpunkt FACT-P mit Ausnahme des Vorteils in der schmerzspezifischen Subskala kein statistisch signifikanter Unterschied zeigt, sehen wir in der Kategorie Lebensqualität weder Vor- noch Nachteile. Vielmehr kann man sagen, dass unter Apalutamid die Lebensqualität bei den größtenteils asymptomatischen Patienten in der gleichen Weise aufrecht gehalten werden kann wie unter der zVT.

In der Nutzenkategorie Verträglichkeit zeigt sich zwischen den Datenschnitten ebenfalls insgesamt ein konsistentes Bild. So ergeben sich in beiden Datenschnitten keine signifikanten Unterschiede in den zeitadjustierten Analysen zu den Hauptkategorien Schwerwiegende UE, Schwere UE, UE, die zum Therapieabbruch führen, sowie UE, die zum Tod führen. Das aus unserer Sicht insgesamt günstige Verträglichkeitsprofil von Apalutamid ergibt sich auch unter Berücksichtigung von im Alltag relevanten Nebenwirkungen, wie zum Beispiel Fatigue oder Stürzen.

Auch wenn sich auf der Ebene von PT und SOC oder von UE von speziellem Interesse vereinzelt Unterschiede zwischen den Datenschnitten sowohl zugunsten als auch zuungunsten von Apalutamid ergeben, sind die Ergebnisse aus beiden Datenschnitten insgesamt sehr konsistent, insbesondere vor dem Hintergrund der Verzerrung zuungunsten von Apalutamid aufgrund des Cross-overs, und zeigen eine gute Verträglichkeit der Therapie mit Apalutamid. Die niedrige Rate an Therapieabbrüchen und die Aufrechterhaltung der Lebensqualität bestätigen das günstige Nebenwirkungsprofil.

In der Zusammenschau aller positiven Effekte, insbesondere hinsichtlich des Gesamtüberlebens und der Symptomatik, bestätigt der zweite Datenschnitt den unserer Meinung nach beträchtlichen Zusatznutzen, der durch negative Effekte in der Verträglichkeit nicht herabzustufen ist. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Sindern, für diese Einführung. – Dann fangen wir mit den beiden eingangs von mir schon gestellten Fragen an. Mir ist es jetzt egal, ob wir mit der AkdÄ, der DGHO oder der Deutschen Gesellschaft für Urologie beginnen.

Zum einen wurde in mehreren Stellungnahmen, insbesondere derjenigen der DGHO und der DGU, aber auch in anderen dargetan, dass die vom IQWiG durchgeführte Saldierung der Nebenwirkungen erklärungsbedürftig sei, vor allen Dingen im Blick zu in diesem Anwendungsgebiet durchgeführten Verfahren. Darüber müssten wir uns unterhalten, ebenso über die Unterschiedlichkeiten, die die AkdÄ in den beiden Studienarmen kritisiert. Ich schlage einfach einmal vor, dass wir mit der AkdÄ anfangen. Wer macht das? – Herr Dr. Fetscher, bitte.

Herr PD Dr. Fetscher (AkdÄ): Ich will die Stellungnahme der AkdÄ nicht wiederholen, da sie ja vorliegt, sondern nur ein paar Aspekte hervorheben. Ein Aspekt ist das, was Sie angesprochen hatten, die aus unserer Sicht nicht ganz ausreichende Bewertung der Schadensseite mit einem Todesratenunterschied von zehn zu eins und einem in dem *New-England-Journal-Originalpaper* meines Erachtens völlig diffus zusammengefassten Textabschnitt dazu, was da die Todesursachen waren. Dadurch hat man das Gefühl, die Mortalität zwischen beiden Armen ist zumindest zehn zu eins verschieden. Das kann man, auch wenn es bei der großen Zahl an Patienten unter der Signifikanzgrenze bleibt, nicht ganz wegdiskutieren.

Es gibt ein paar Nebenwirkungen, die man bei dieser Substanzklasse erwarten muss. Ich habe mir sehr ausführlich das Protokoll der Anhörung vom 8. April mit einer ja analogen Diskussion durchgelesen. Ich habe sieben Stunden in London mit Herrn Dombre zu dem Thema Enzalutamid auf EMA-Ebene verbracht. Die Diskussionen sind ja praktisch déjà-vu-mäßig identisch, und Herr Wörmann hat sehr zu Recht gesagt: Diese Patienten leben mit einem hohen Basistoxizitätssatz aus der androgenen Primärtherapie. Da man muss eben differenzieren: Wie viel kommt durch diese zusätzliche Therapie bei Patienten hinzu, die bereits eine Menge Nebenwirkungen mitbringen? Das ist gar nicht so ganz ohne.

Trotzdem gibt es für diese Substanzgruppe eben in Bezug auf Arthralgie, Frakturen, Schilddrüsenfunktionsstörungen, Hautausschläge und neurologische Veränderungen durchaus ein Ungleichgewicht, das zeigt, dass diese Therapie weder ungefährlich noch unschädlich ist. Sie ist unter dem Strich vergleichbar, aber sie ist ganz bestimmt nicht sozusagen vergleichbar mit weniger belastenden Therapien aus diesem Formenkreis. Das war der erste Punkt, den wir in unserer Stellungnahme haben.

Der zweite Punkt: In der Diskussion im April wurde auch das Thema behandelt, ob wir Laborwerte oder Patienten behandeln. Natürlich behandeln wir Patienten, und diese Patienten haben ein ganz komplexes Bild an Problemen, die sie vor sich stehen sehen. Trotzdem gibt es – dies ist unumstritten – keinen Beweis dafür, dass wir etwas Positives erreichen, wenn wir die PSA-Progression verschieben, was wir letzten Endes hier ja tun. Das konnte bisher weder in überzeugender Weise das Überleben noch die Lebensqualität dieser Patientengruppe verbessern, was insofern erstaunlich ist, als wir ja immer wieder hören, wie stark sie emotional unter dem Druck der Bedrohung durch die Erkrankung und auch unter den Symptomen leiden, die die Krankheit hervorruft, wenn sie dann progredient ist. Das mag an den fähigen, kompetenten Therapien liegen, die man dann macht, wenn in der Kontrollgruppe die Krankheit progredient ist; aber es gelingt eben nicht, das zu beweisen. Deswegen ist unser Resümee: Bei einer doch gegebenen Toxizität, die sich schon noch von dem Placebo-Arm unterscheidet, dem fehlenden eindeutigen Nachweis eines Überlebensvorteils und einem fehlenden eindeutigen Vorteil in Bezug auf die Lebensqualität kann man aus unserer Sicht den beträchtlichen Zusatznutzen nicht sozusagen als Etikett verleihen. Vielmehr würden wir das nicht quantifizierbar nennen.

Ich habe jetzt noch zwei ärztliche Anmerkungen, die ich mir als seit 30 Jahren uroonkologisch tätiger Arzt leiste, der seinen eigenen Vater mit dieser Krankheit behandeln musste, also mit meinem eigenen Vater in derselben Situation war. Insofern glaube ich, dass ich das gut nachvollziehen kann. Aber es sind nur zwei Schlussbemerkungen.

Wir haben gelernt, auch in diesem Kreis hier, Lebensqualitätsdifferenzen als bei gleichem Überleben relevant zu akzeptieren. Wir haben gelernt, Therapien, die einen Überlebensvorteil bieten, selbst dann zu akzeptieren, wenn sie toxischer sind. Wir haben aber hier einen Paradigmenwechsel, und ich kann Ihnen sagen, das war in London fünf Stunden lang Thema. Wir reden über eine Differenz, die weder die Lebensqualität eindeutig noch das Überleben bisher zumindest eindeutig verbessert, und trotzdem sollen wir sozusagen dieser Therapie den Gütestatus eines Nutzens zuweisen.

Den Endpunkt MFS kann man als strategisch oder synthetisch bezeichnen, man kann ihn klinisch relevant nennen; aber er ist im Prinzip ein Instrument, um diese Indikation zu legitimieren, aus meiner Sicht gar kein unwürdiges oder uninteressantes Instrument, aber er bedarf der Validierung. Solange nicht Lebensqualität oder Überleben irgendwann zur Würdigung dieses Endpunktes MFS hinzukommt, bleibt er für mich ein Stück weit synthetisch und ein Stück weit auch aus gesellschaftlicher Sicht die Frage bestehen: Wie weit wollen wir diese Art von Therapie als Gesellschaft unterstützen?

Unser allerletzter Punkt ist: Das Ganze findet ja vor dem Hintergrund statt, dass diese Gruppe, die MOCRPC, so definiert wird, also nicht metastasierte, PSA-progrediente, hormonrefraktäre Prostatakarzinom-Patienten. Das ist eine große Gruppe; sie hat einen Bedarf, behandelt zu werden, aber sie ist nicht so homogen, auch nicht in der Wahrnehmung des Bedarfs subjektiv, auch nicht in der Wahrnehmung des Bedarfs objektiv. Wenn man die Diskussion vom April einmal genau liest, dann kommt das heraus, was sozusagen schon mein Schlusssatz ist: Diese Gruppe muss man als solche in diese Studie aufnehmen. Das waren 330 Zentren in 26 Ländern, etwa vier Patienten pro Zentrum; das ist erst mal eine Startgruppe, um diese Patienteneinheit zu verstehen. Aber wenn ich diese Patientengruppe als Kliniker angucke, der selbst etwa 2.000 Patienten mit dieser Erkrankung im metastasierten Stadium gesehen hat, denn die Onkologen sehen ja primär nur die Metastasierten, dann ist das eine Gruppe,

die eben in eine Vielzahl von Untergruppen zerfällt. Das haben Herr Kollege Grimm und Herr Kollege Hölzer im April auch schon gesagt: Es gibt in dieser Gruppe Patienten, die vielleicht mit dieser Therapie übertherapiert werden, vielleicht sogar welche, wie Herr Grimm sagte, die untertherapiert werden. Außerdem gibt es eine große Gruppe, für die die Therapie genau ideal ist.

Was ich mir als Kliniker abschließend wünschen würde, ist eine Folgestudie, die so groß ist, dass sie mir hilft, innerhalb dieser Gruppe zu diesem neuen therapeutischen Instrument zu differenzieren, das man sehr bereitwillig als Arzt akzeptiert und das ein neues Angebot ist. Weil ich nicht glaube, dass alle Patienten mit M0CRPC die gleiche Therapie brauchen, geht es dabei um folgende Frage: Wie kann ich differenziert innerhalb dieser Gruppe therapieren, ohne dass ich allen diesen Patienten die gleiche Therapie gebe?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Fetscher. – Herr Professor Wörmann, dann Herr Frosien und Herr Vervölygi.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir haben beim Prostatakarzinom eine ganz ungewöhnliche Situation, dass der PSA-Wert als Serummarker verfügbar ist wie bei fast keiner anderen Krankheit und dass wir beim PSA-Wert schon dann einen Anstieg sehen, wenn noch keine Metastasen sichtbar sind. Da muss man deutlich sagen: Das ist jetzt der Stand der letzten drei, vier Jahre.

Wenn in Zukunft Szintigraphien PSMA-Scan-sensitiver und in der Breite eingeführt werden, dann wird die Gruppe der Patienten kleiner sein, bei der wir nur Laborwerterhöhungen haben und noch keine Metastasen finden können. Das heißt – dies haben wir hier deutlich formuliert –, nach unserem Empfinden ist das metastasenfremde Überleben beim Prostatakarzinom eine Sonderform des progressionsfreien Überlebens. Bei den anderen sehen wir erst, wenn bildgebende Metastasen da sind, und hier haben wir in der Zeit dazwischen, während derer die Patienten – das haben wir auch schon einmal formuliert – bereits beunruhigt sind. Wenn die Patienten nicht beunruhigt sind, ist die Ehefrau beunruhigt, weil der PSA immer ansteigt und die Patienten dann irgendwann Metastasen haben.

Wir sehen seitens der Fachgesellschaft einen Wert, Krankheit aufzuhalten. Die Frage ist: An welchen Parametern machen wir das fest? Von unserer Seite aus sehen wir erst einmal nicht grundsätzlich einen Unterschied innerhalb der Substanzklasse, weil es noch keine Vergleiche gibt. Das heißt, die Diskussion, die wir bei Enzalutamid hatten, ist meines Erachtens ähnlich wie zu Apalutamid, und dasselbe wird es für Darolutamid geben. Das ist der dritte Wirkstoff, inzwischen publiziert, auch im *New England Journal of Medicine*; er wird gerade auf eine Zulassung warten.

Unsere Einschätzung ist: Ja, wir verzögern deutlich den Krankheitsprogress, und zwar mit einem beeindruckenden Hazard Ratio. Die Frage ist, wer davon profitiert – das hat Herr Fetscher, glaube ich, genau richtig formuliert – und wie lange die Patienten davon profitieren.

Nach unserer Einschätzung – vielleicht haben wir nicht die allerneueste Nachanalyse – sehen wir das Gesamtüberleben nicht als signifikant verlängert an; zumindest haben wir keinen signifikanten Unterschied gesehen. Wenn es noch einen späteren Datenschnitt gibt, dann haben wir den vielleicht nicht. Das heißt, wir hängen hier auf dem progressionsfreien Überleben, und wenn wir jetzt konsistent argumentieren, dann argumentieren wir: Wichtig ist, ob dies dem Patienten etwas bringt. Deswegen haben wir uns hier so sehr gewundert, warum hier ein großer Vorteil bei den Nebenwirkungen herauskam und so hoch gewertet wurde. Alle Patienten bekommen Androgensuppression, und Sie haben gesehen: Unter Androgensuppression haben 34 Prozent der Patienten im Kontrollarm schwere Nebenwirkungen. Also, das ist die Basis, über die wir reden. Dann kommen jetzt durch das Apalutamid noch gut 10 Prozent oben darauf.

Ganz grundsätzlich: Wenn wir in der endokrinen Therapie sind, erwarten wir nicht, dass ein Zusatz an endokriner Therapie die Nebenwirkungen reduziert. Wir haben es auch nicht bei Enzalutamid gesehen, und bei Daralutamid scheint es auch nicht so herauszukommen. Deswegen waren wir etwas erstaunt, dass die Nebenwirkungen hier so massiv bewertet wurden, eben etwa um die Hälfte erhöhte schwere Nebenwirkungen. Wenn es sich in Wirklichkeit darum handelt, dass die Patienten bei Verzögerung der Progression weniger lokale Nebenwirkungen haben, zum Beispiel aufgrund der Prostatavergrößerung, dann wäre das ein patientenrelevanter Endpunkt, der hier aber absolut im Bereich von etwa 5 Prozent zu werten ist, also kein dramatischer Effekt.

Weil das so ist, war unsere Zusammenfassung: Ja, wir sehen eine Gruppe von Patienten, die dieses Präparat verlangen, weil sie wissen, dass man damit Krankheit verzögert. Gerade jüngere Patienten, wenn ich 50-, 55-, 60-Jährige sehe, schätzen alles, was sie an Zeit mit Lebensqualität gewinnen, hoch; das wird hier aber nicht deutlich gemessen. Also, von unserer Seite aus: Ja, es ist ein Wert. Wir würden gerne Überlebenszeitdaten und Daten haben, die deutlich zeigen, dass die Lebensqualität profitiert oder ob es – das ist das, was Herr Fetscher gesagt hat – eine Gruppe von Patienten gibt, die davon profitieren. – Kurze Ergänzung?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzung, Herr Miller.

Herr Prof. Dr. Miller (DGU): Wie immer man das quantifiziert. Dieses Problem mit der Niere, das Sie schon angesprochen haben, ist ja letztlich eine Form der symptomatischen Progression. Das fällt ja nicht unter Nebenwirkungen der Therapie, wie das angegeben worden ist, sondern auch, wenn wir im Bereich von 5 vs. 10 Prozent sind, verzögern wir damit die klinische Symptomatik am Harntrakt und an der Niere. Das ist der Effekt, den wir da sehen, und das ist ja relativ konsistent mit der Tatsache – das ist bisher noch nicht erwähnt worden –, dass wir auch die symptomatische Progression verzögert sehen, wenn ich es richtig im Kopf habe, mit einer Hazard Ratio von 0,45, was zumindest allgemein als patientenrelevanter Endpunkt angesehen wird.

Hinsichtlich des dritten Punktes weiß ich nicht, in welchem Zusammenhang die Diskussion da geführt wird. Vielleicht noch einmal eine Stellungnahme zu dem Vorherigen: Wir behandeln ja schon nicht alle Patienten mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom. Wir reden hier von denjenigen mit einer kurzen PSA-Verdoppelungszeit. Das heißt, wir haben schon eine Selektion hinsichtlich der Hochrisikopatienten. Weitere Selektionen sehe ich nicht am Horizont heraufdämmern, ehrlich gesagt. Als Letztes – ich habe das auch im Vorfeld nur gerüchteweise gehört –: Aber wenn wir jetzt einen zweiten Datenschnitt mit einer signifikanten Überlebensverlängerung haben, dann ergibt sich für mich eigentlich schon ein ganz rundes Bild dazu, je nachdem, wie das dann verfahrenstechnisch bewertet wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Frosien, dann Herr Vervölgyi, anschließend Frau Wenzel-Seifert.

Herr Frosien (Janssen): Also, das sind jetzt relativ viele Punkte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Herr Frosien (Janssen): Ich versuche jetzt einmal, sie Stück für Stück abzuarbeiten. Ich fange damit an und möchte bestätigen, dass wir mit der Stellungnahme einen zweiten Datenschnitt eingereicht haben, in dem sich mit einem Hazard Ratio von 0,75 – unadjustiert, unkorrigiert – ein signifikanter Überlebensvorteil zeigt, sodass sich aus unserer Sicht bei der Wirksamkeit eben auch ein langfristiger Nutzen im Gesamtüberleben darstellt. Hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse, die zum Tod führen,

weise ich darauf hin, dass wir hier eine RCT haben, die eine Zwei-zu-eins-Randomisierung vorgesehen hat, sodass wir die zehn zu eins Todesfälle, die zehn Todesfälle eben in dem Arm haben, der zweimal so viele Patienten hat wie im Placebo-Arm. Ich habe jetzt hier auch noch einmal hineingeschaut: Mit Ausnahme von zwei Events – das ist zum einen eine Blutvergiftung mit zwei Ereignissen und zum anderen das Prostatakarzinom als das Ereignis, das zum Tod geführt hat – haben wir zum ersten Datenschnitt keine Events, die öfter als einmal aufgetreten sind. Zusätzlich sehen wir – das wurde auch schon gesagt – eben auch bei den unerwünschten Ereignissen, die zum Tod führen, keinen statistisch signifikanten Nachteil. Das zeigt sich auch in den anderen unerwünschten Ereignissen, bei denen wir ebenfalls bei keiner der Hauptkategorien einen statistisch signifikanten Nachteil haben.

Ich möchte noch auf den angesprochenen Vorteil der unerwünschten Ereignisse bei den Erkrankungen der Nieren und Harnwege eingehen. Im Dossier haben wir eine Sensitivitätsanalyse vorgelegt, die das Ziel hatte, Ereignisse stärker zu differenzieren, zum einen Ereignisse, die der Progression der Grunderkrankung zuzuordnen sind, und zum anderen Ereignisse, die tatsächlich den unerwünschten Ereignissen zuzuordnen sind. Diese Analyse gibt Hinweise darauf, dass die Ereignisse der Erkrankungen in Nieren und Harnwegen eben auch den unerwünschten Ereignissen zuzuordnen sind. Dies entspräche auch der Einschätzung des IQWiG, sodass wir glauben, dass ungeachtet der tatsächlichen Zuordnung hierin auch ein patientenrelevanter Vorteil zu sehen ist, den die Patienten eindeutig spüren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Vervölgyi, dann Frau Wenzel.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich möchte auch noch mal auf den Punkt unerwünschte Ereignisse bei den Nieren und Harnwegen eingehen. Es ist nämlich gerade nicht so – ich glaube, da liegt ein Missverständnis vor –, dass der Zusatznutzen, den wir abgeleitet haben, auf diesem Endpunkt basiert. An mehreren Stellen in der Dossierbewertung haben wir geschrieben, dass es wahrscheinlich so ist, dass es eben gerade nicht eine Nebenwirkung, sondern eine Ausprägung der Symptomatik ist. Was im Endeffekt dazu geführt hat, warum wir den Zusatznutzen abgeleitet haben, ist nämlich genau der Endpunkt „symptomatische Progression“, der im Gegensatz zum Beispiel zur Bewertung von Enzalutamid halt vorlag. Diesen Endpunkt haben wir uns hinsichtlich seiner Operationalisierung sehr genau angeschaut und sind dann zu der Einschätzung gekommen, dass er die symptomatische Progression sehr gut abbildet und daher auch der Vorteil herrührt.

Wenn man natürlich jetzt die symptomatische Progression hinnimmt und dann auf der gleichen Seite auch noch UEs sieht, die eigentlich ähnliche Dinge abbilden, dann kommt das natürlich in der Saldierung irgendwie überein, dann gibt das ein rundes Bild. Aber im Endeffekt basiert der Vorteil tatsächlich auf diesem Endpunkt „symptomatische Progression“.

Herr Miller, Sie habe ich gerade so verstanden, dass Sie noch Zweifel an der Patientenrelevanz dieses Endpunktes haben. Habe ich Sie da richtig verstanden?

Herr Prof. Dr. Miller (DGU): Nein, ganz im Gegenteil, es bestätigt. Das ist einer der Aspekte der symptomatischen Progression, genau so, wie Sie es gerade gesagt haben. Wir reduzieren damit die symptomatische Progression. Das sind eben keine Nebenwirkungen vom Medikament, sondern es sind Auswirkungen der Erkrankung; genauso ist es. Genauso habe ich es auch gemeint.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Frau Wenzel-Seifert und dann Frau Geier.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Meine Frage geht in dieselbe Richtung. Wir hatten den Zusatznutzen auch eher auf der symptomatischen Progression begründet gesehen. Es gab halt Quantifizierungsprobleme;

außerdem kam noch der Endpunkt bezüglich dieser SOC Niere und Harnwege hinzu, die dann ins Bild mit hineinpasst.

Ich habe aber noch eine Frage an Herrn Wörmann. Folgendes hat mich an Ihrer Stellungnahme ein bisschen gewundert: Sie haben früher immer das Konzept PFS-plus vertreten. Ist nicht die symptomatische Progression genau das, was Sie da gefordert haben? Also, insofern wunderte mich oder uns, dass wegen dieses Endpunktes Niere/Harnwege so viel Schelte kommt. – Ich hätte noch eine zweite Frage an den Unternehmer, aber vielleicht erst an Herrn Wörmann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nein, es geht genau in dieselbe Richtung. Also, wenn es eindeutig dem zuzuordnen ist, dann ist das für uns aber methodisch wirklich nicht so klar formuliert, so wie Sie es jetzt formulieren dürfen, Herr Vervölgyi, dann passt das, wenn es so ist: Dann ist das PFS-plus, und dann ist der symptomatische Progress damit erfasst; das würde inhaltlich dazu passen. Aber es kann nicht unter Nebenwirkungen sozusagen saldiert werden. Deswegen sollte man das deutlich trennen, auch in der Begründung.

Wenn nun obendrein noch herauskommt, dass es jetzt auch für Apalutamid einen Überlebensvorteil gibt, so wie für den dritten Androgenenrezeptor-Inhibitor in der Gruppe publiziert, dieses Darolutamid, dann würde das grundsätzlich passen, und somit fiele Enzalutamid etwas heraus, wobei das möglicherweise nicht heißt, dass Enzalutamid weniger wirksam ist, sondern nur noch nicht dieselben Datenschnitte hat, um es wirklich deutlich zu machen.

Grundsätzlich ist die Tatsache, dass eine progressionsfreie Überlebenszeit mit einem Hazard Ratio von 0,3 irgendwann noch einen Überlebensvorteil ergibt, ja nicht unerwartet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dazu Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich wollte nur kurz sagen, wie es eigentlich dazu kommt, dass zumindest in den Tabellen von Nebenwirkungen gesprochen wird. Es ist ja nun einmal so: Das beruht auf unerwünschten Ereignissen. Sie sind aufgrund Ihrer Erhebung und der Datenqualität eigentlich nicht geeignet, um Endpunkte auf Nutzenseite gut abzubilden. Unsere Methodik sagt eigentlich, dass wir diese Endpunkte eher den Nebenwirkungen zuordnen. In der Abwägung steht aber eindeutig beschrieben, dass das tatsächlich eigentlich keine Nebenwirkung sein kann, sondern eher halt genau das, was ich eben sagte. – Das nur zur Klarstellung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Zweite Frage, Frau Wenzel.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Die zweite Frage bezieht sich auf einen der Kritikpunkte der AkdÄ, und zwar werden die Anteile an Patienten, die im Kontrollarm bzw. im Apalutamid-Arm nach den Progressen adäquate Folgetherapie erhalten haben, mit 77,8 Prozent bzw. 52,5 Prozent im Apalutamid-Arm angegeben; ich habe es jetzt nicht überprüft. Ich erinnere mich, wir hatten eine ähnliche Diskussion auch schon bei Enzalutamid. Das sind ja Zahlen, die sich auf den bildgebend erfassten Progress beziehen, der noch nicht unbedingt symptomatisch ist. Könnte das die Erklärung dafür sein – dies ist jetzt auch die Frage an den pharmazeutischen Unternehmer –, warum nicht sofort eine Folgetherapie eingeleitet wird?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Frosien, bitte.

Herr Frosien (Janssen): Also, die Aussagen zu der Verteilung der Folgetherapie sind mit Limitationen verbunden. Patienten im Placebo-Arm erlitten deutlich früher eine Progression, auch eine radiografische Progression, und brachen daher auch früher ab. Dadurch hatten diese Patienten einfach mehr Zeit, eine dokumentierte Nachfolgetherapie zu erhalten, was sich dann auch in den angesprochenen Häufigkeiten der Folgetherapie widerspiegelt.

Wir haben jetzt auch Daten zum zweiten Datenschnitt. Darin zeigt sich, dass sich diese Zahlen eben angleichen. Zum zweiten Datenschnitt erhalten knapp 70 Prozent der Patienten im Interventionsarm eine Folgetherapie gegenüber 80 Prozent im Placebo-Arm. Da ist vielleicht auch noch zur Einordnung wichtig: Zum ersten Datenschnitt hatten noch über 60 Prozent der Patienten im Apalutamid-Arm die Interventionsmedikation erhalten, verglichen zu knapp 30 Prozent im Placebo-Arm, und jetzt zum zweiten Datenschnitt haben immer noch 40 Prozent der Patienten des Apalutamid-Arms die Studienmedikation erhalten, sodass eben der Zeitpunkt, wann der Progress eintritt, letztlich die Erklärung darstellt, warum hier zumindest zum ersten Datenschnitt eine größere Diskrepanz zu sehen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzend dazu Herr Fetscher.

Herr Dr. Fetscher (AkdÄ): Das war ein ganz großes Thema in London bei der Diskussion über Enzalutamid: Was passiert mit den Patienten, die nach der Studientherapie progredient werden? Schießen wir Pulver zu früh ab, und haben sie in der nächsten Progression eine schlechtere Prognose? Das war damals noch sehr viel offener, als es heute ist, und es gehört zu den Dingen, die wir heute hier, glaube ich, ein bisschen besser zu verstehen beginnen. Wenn die Folgetherapien in beiden Gruppen gleich gut funktionieren, dann gleicht sich der Nachteil nicht aus; das war ja einer der Gründe, warum wir uns auch in London fragten: Wenn das Überleben gleich ist, liegt es vielleicht daran, dass die Patienten in der Progression nach der Studientherapie einfach ein schlechteres Ansprechen haben. Aber wenn das nicht so ist, dann würde sich das nicht zu ihrem Nachteil auswirken.

Das wussten wir alles nicht, und das war auch damals nicht untersucht. Das war ein großer Kritikpunkt. Es gehört zu den Pflichten des Unternehmers, folgende Fragen zu beantworten: Was passiert nach Abbruch meiner Medikation? Was gibt es im letzten Kapitel des Lebens dieser Patienten noch an Ereignissen, und gleichen sich da die Vor- und Nachteile aus? Schießen wir einfach früher und erreichen am Ende für alle das Gleiche? Ich glaube, wir nähern uns da eigentlich, dass das nicht so ist. Aber bis vor Kurzem waren die Daten dafür zumindest noch nicht eindeutig interpretierbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dazu Herr Frosien, bitte, anschließend Nachfrage Frau Wenzel-Seifert, dann Frau Geier.

Herr Frosien (Janssen): Auch zum ersten Datenschnitt gab es Hinweise darauf, dass eben der Start mit Apalutamid als Therapiestrategie gegenüber dem abwartenden Vorgehen und einer dann erst im metastasierten Stadium erfolgenden Nachfolgetherapie überlegen ist. Das war der Endpunkt PFS 2, der auch schon zum ersten Datenschnitt einen statistisch signifikanten Vorteil gezeigt hat, sodass man auch da schon relevante Hinweise darauf hatte, dass der Start der Therapie mit Apalutamid im Hochrisiko-, nicht-metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom einen Vorteil bietet. Mit dem zweiten Datenschnitt bestätigt sich dieser Vorteil eben jetzt mit dem signifikanten OS-Vorteil mit einem Hazard Ratio von 0,75, und auch das PFS ist weiterhin statistisch signifikant mit einem hohen Hazard Ratio, einer hohen Risikoreduktion, sodass wir aus unserer Sicht da ausreichend Hinweise dazu sehen, dass langfristig Patienten unter Apalutamid auch unter Berücksichtigung der Folgetherapien profitieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Wenzel.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich stelle noch einmal die Frage. Ihre Ausführungen erklären jetzt erst einmal die Differenz zwischen den beiden Armen. Ich wollte aber auch darauf hinaus, dass ja nicht alle sofort nach einem Progress behandelt werden, sodass klar ist, dass nicht 100 Prozent eine Folgetherapie bekommen, sondern dies erst dann geschieht, wenn sie symptomatisch sind; zudem kommen noch die patientenindividuellen Abwägungen hinzu. Das hätte ich gerne noch bestätigt bekommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Tran.

(Herr Prof. Dr. Miller [DGU]: Soll ich vielleicht dazu etwas sagen, weil er es nicht entscheiden muss, wenn die Patienten behandelt werden?)

– Sie können ja zuerst noch etwas sagen, Herr Miller.

Herr Prof. Dr. Miller (DGU): Aber ich kann auch gern Herr Tran erst antworten lassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, machen Sie, machen Sie. – Herr Tran kommt dann danach dran. Das ist aus der Praxis besser.

Herr Prof. Dr. Miller (DGU): Es ist genau so, wie Sie sagen. Am Ende ist es eine Ermessensentscheidung, ob ich aufgrund des PSA und radiografischen Progresses schon die nächste Behandlung mache oder auf klinische Symptome warte. Das wird bei einem großen Teil der Patienten so sein: Wenn zwei der drei Faktoren progredient sind, dann wird in den meisten Fällen behandelt. Es werden aber sicherlich einige Patienten auch erst dann in der klinischen Symptomatik behandelt. Das kann diese Differenz zum Teil erklären.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte.

Herr Tran (Janssen): Dann habe ich jetzt doch direkt zwei Kommentare, zum einen zu Ihrer Anmerkung: Beim ersten Datenschnitt ist tatsächlich herausgekommen, dass es im Apalutamid-Arm eine Verzögerung zwischen der Entdeckung der Metastase bis zur nächsten Therapie von 55 Tagen gegeben hat; im Placebo-Arm waren es 44 Tage. Das heißt, es gab tatsächlich eine zeitliche Verzögerung, wie sie Herr Professor Miller jetzt auch beschrieben hat, allerdings nicht basierend auf dem PSA-Wert, der ja in der Studie auch verblindet war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Geier.

Frau Dr. Geier: Ich würde gern nochmals auf diese symptomatische Progression zurückkommen, weil das ja in diesem Kontext ein sehr wichtiger Endpunkt ist. Er besteht aus drei Teilkomponenten. Eine Teilkomponente ist mir noch nicht so ganz klar – vielleicht können Sie mir da weiterhelfen –, und zwar ist dies die Schmerzprogression oder Verschlechterung der krankheitsbezogenen Symptome mit Bedarf der Initiierung einer neuen systemischen Krebstherapie. Nun ist die Frage: Wie wurde die Schmerzprogression bei dieser Teilkomponente erhoben, und wie ist diese Oder-Verknüpfung zu verstehen? Ist das Schmerzprogression mit Bedarf der Initiierung einer neuen Krebstherapie, oder ist das separat zu sehen? Vielleicht können Sie da weiterhelfen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Frosien, bitte.

Herr Frosien (Janssen): Der Endpunkt „Symptomatische Progression“ fragte primär ab, ob der Patient seit der letzten Visite eine schwerwiegende symptomatische Komplikation bzw. eine symptomatische Progression hat. Dann folgte die Frage nach einer therapeutischen Konsequenz, und dort wurden definierte therapeutische Konsequenzen definiert, die eben in der Kombination den symptomatischen

Progressionsendpunkt auslösten. Das heißt konkret: Eine Schmerzprogression wurde dann als symptomatisches Progressionsevent gewertet, wenn eben eine systemische Folgetherapie erfolgte. Die Rationale dahinter, warum das so gewählt wurde, ist so zu sehen, dass dadurch sichergestellt werden sollte, dass eben wirklich schwerwiegende und schwere Symptome und symptomatische Komplikationen in diesem Endpunkt abgebildet werden, sodass hier eindeutig patientenrelevante Events dargestellt werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Frau Geier.

Frau Dr. Geier: Vielleicht habe ich das noch nicht ganz verstanden. Wie wurde der Schmerz erhoben? War das ein Fragebogen, oder wie kann man sich das vorstellen?

Herr Frosien (Janssen): Der Endpunkt wurde vom Arzt ausgewertet. Der Arzt hatte den Patienten vor sich, und es wurde dann abgefragt, ob Schmerzen bzw. ob symptomatische Komplikationen vorliegen. Anschließend musste der Arzt entscheiden, ob diese Schmerzen bzw. die symptomatischen Komplikationen so schwerwiegend sind, dass eben die definierten Folgetherapien bzw. die definierten Interventionen eingesetzt werden sollten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Erneute Nachfrage.

Frau Dr. Geier: Das müssen wir tun, weil wir uns auch sehr mit Details beschäftigen. Das ist eine Ja-Nein-Frage: Schmerz liegt vor, ja oder nein.

Herr Frosien (Janssen): Ja, genau: Liegt eine symptomatische Progression vor, Ja/Nein im Fragebogen, und dann kam: Wurde eine Folgetherapie initiiert? – Ja/Nein, und wenn Ja, welche? – So entschied sich, wie das Event zu diesen Teilkomponenten zugeordnet wird.

Frau Dr. Geier: Die symptomatische Progression ist ja ein Teil davon; aber die Schmerzprogression ist ja eben das, was für uns auch relevant ist. Also, das war eine Ja-Nein-Frage bezüglich Schmerz?

Herr Frosien (Janssen): Ja. Wir hatten ja auch Patienten zu Baseline, bei denen eine Symptomatik bereits vorlag, sodass bei diesem Endpunkt nicht nur ein erstmaliges Auftreten von Schmerzen vorliegen konnte, sondern eben auch eine weitere Schmerzprogression, die zu einer Intervention führte, sodass dieser Endpunkt auch Patienten abbilden konnte, die zur Baseline bereits eine gewisse Symptomatik abgebildet haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Mayer, Herr Nell und dann Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Mayer: Ich wollte nur kurz nachfragen: Schmerz ist klar, ist eindeutig, Schmerz Ja/Nein oder Zunahme Ja/Nein. Aber wurde auch die Art der symptomatischen Progression, wenn es kein Schmerz war, erhoben? Wurde nur einfach abgefragt, symptomatische Progression ja/nein, oder wurde da auch sozusagen der Ort, das Symptom oder was auch immer konkret erfasst?

Herr Tran (Janssen): Für den Endpunkt zählten tatsächlich krankheitsbedingte Schmerzen oder Progression. Jeglicher anderer Schmerz wurde ausgeschlossen von dem Endpunkt, sondern der Schmerz musste sich auf die Grunderkrankung Prostatakarzinom beziehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Mayer noch einmal, dann Herr Nell.

Herr Dr. Mayer: Aber erneut die Frage: Wurde die Art der Progression erfasst? Das heißt, es wurde nur einfach prostataspezifisch erfasst, aber nicht Kopfschmerz, urologischer Schmerz, Brustschmerz, keine Ahnung? Also, es wurde nicht erfasst, wenn das vorliegende Symptom kein Schmerz war, sondern beispielsweise Dyspnoe? Was war eigentlich Symptom?

Herr Tran (Janssen): Das waren jetzt Schmerzen, bezogen auf die lokoregionäre Progression der Prostata.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzung, Herr Miller.

Herr Prof. Dr. Miller (DGU): Glauben Sie, dass der Patient, wenn Sie ihm die Frage stellen: „Wie sind Sie denn symptomatisch progredient geworden?“, das versteht? Vielmehr fragen Sie dann de facto verschiedene dieser Symptome ab; Sie müssen fragen: Haben Sie neue Schmerzen gekriegt? Haben Sie neue Beschwerden beim Wasserlassen? Sie fragen also nach all diesen Sachen, die der Patient versteht. Die Frage nach der symptomatischen Progression versteht der Patient nicht. Sie stellen wir so in der Regel auch nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Mayer wird jetzt sagen, dass ihm bekannt ist, dass man sie so nicht stellt.

Herr Dr. Mayer: Genau das war doch meine Frage. Der Kollege vom pU hat gesagt, er fragte nach symptomatischer Progression. Das erscheint mir für den Patienten sehr dubios. Deswegen wollte ich wissen: Welche Symptome schildert der Patient, und wurden die Symptome dokumentiert?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Frosien bitte.

Herr Frosien (Janssen): Ich möchte auch noch einmal darauf hinweisen, dass bei diesem Endpunkt „Symptomatische Progression“ auch die Möglichkeit für den Arzt bestand, eben dies mit unerwünschten Ereignissen zu assoziieren. Wir haben die Operationalisierung des Endpunktes „Symptomatische Progression“ dargelegt und auch den Master-CRF in die Nutzenbewertung eingeführt. Der Arzt hatte die Möglichkeit, wenn er eben klar gesehen hat, dass diese symptomatische Progression auf eine Nebenwirkung zurückzuführen ist, dass dies in Kombination mit dem Endpunkt „Symptomatische Progression“ dargestellt und erhoben wird, sodass eben im Regelfall relativ klar ist, welche Art der symptomatischen Progression vorlag, sodass eben auch eindeutig gezeigt werden kann, dass es sich hier um patientenrelevante, vom Patienten spürbare Ereignisse handelte, unabhängig davon, welche Intervention dann gefolgt ist.

Ich glaube, hier ist nochmals wichtig zu unterstreichen, dass die primäre Erhebung des Endpunktes „Symptomatische Progression“ eben die Frage betraf, welche Art von Symptomatik und symptomatischer Komplikation vorlag. Ich war leider nicht bei allen Patienten dabei, bei denen abgefragt wurde, um genau sagen zu können, wie symptomatische Progression erhoben wird. Das obliegt meines Erachtens auch der Hoheit der Ärzte, die das regelhaft machen und auch gut machen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Es wäre sogar ziemlich doof gewesen, wenn Sie immer dabei gewesen wären. Dann hätten wir jetzt die Studie weggeschmissen.

Herr Frosien (Janssen): Wir haben versucht, größtmögliche Transparenz bei diesem Endpunkt „Symptomatische Progression“ walten zu lassen, haben das in der Operationalisierung auch dargelegt und haben das eingereicht, sodass es aus unserer Sicht keine Frage gibt, ob diese symptomatische

Progression mit einem vom Patienten spürbaren Event oder mit einer solchen Progression assoziiert ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Die nächste Frage stellt Herr Nell, dann folgt Herr Vervölgyi zur Aufklärung.

Herr Dr. Nell: Ich habe nur noch einmal eine Frage zum Endpunkt Schmerz allgemein; den haben Sie lediglich im Rahmen des FACT-P mit der schmerzspezifischen Subskala gemessen. Sie haben also keinen weiteren Fragebogen wie zum Beispiel den BPI-SF, den wir auch schon einmal hatten, hier genutzt. Es gibt also keinen Fragebogen dazu, ist das richtig?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Frosien.

Herr Frosien (Janssen): Das ist korrekt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich habe gerade eine Frage zu einem anderen Komplex, und zwar geht es um den zweiten Datenschnitt, den Sie eingereicht haben. Sie haben einen neuen SAP, einen neuen Statistischen Analyseplan geschrieben, in dem klargestellt ist, dass die neue Fallzahl bei 65 Prozent der ursprünglichen Fallzahl liegt. Können Sie noch einmal erläutern, wie es überhaupt erstens zu diesem neuen Datenschnitt gekommen ist und wo zweitens hier die Rationale liegt, dass es genau diese 65 Prozent sind?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Sindern.

Herr Dr. Sindern (Janssen): Ich kann erst einmal etwas zu der Rationale sagen. Das war eine Entscheidung im Unternehmen, die letztlich der Diskussion gefolgt ist, die mit den Zulassungsbehörden geführt wurde, was dann auch im EPAR Niederschlag gefunden hat. Hier finden Sie ja viele Hinweise auf die Notwendigkeit von reiferen Daten zur Gesamtbewertung. Daraufhin hat das Unternehmen die Entscheidung getroffen, das Studienprotokoll am 3. März und den Statistischen Analyseplan am 4. März mit der von Ihnen genannten Event-Rate von 65 Prozent anzupassen, bezogen auf die finale Analyse, was dann 278 Todesfällen entspricht. Wie es exakt zu den 65 Prozent kommt, das kann ich Ihnen nicht sagen.

Herr Dr. Vervölgyi: Ist denn sicher, dass die Entscheidung bezüglich dieser 65 Prozent in Unkenntnis der Ergebnisse zum Gesamtüberleben gefällt worden ist? War das alles vor oder nach Database Lock?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Frosien, bitte.

Herr Frosien (Janssen): Können Sie die Frage wiederholen? Ich habe sie akustisch nicht verstanden, tut mir leid.

Herr Dr. Vervölgyi: Das kann ich gern machen. – Die Frage ist, ob sicher ist, dass das in Unkenntnis der Ergebnisse zum Gesamtüberleben gemacht worden ist, also in Unkenntnis der Daten zum Versterben der Patienten. Ist es also zum Beispiel vor oder nach Database Lock gemacht worden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Eisele, bitte.

Herr PD Dr. Eisele (Janssen): Wir gehen davon aus, dass das in Unkenntnis der Ergebnisse festgelegt worden ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Frosien.

Herr Frosien (Janssen): Ja, und der Database Lock – das haben wir auch in der schriftlichen Stellungnahme eingereicht – war im April, und die formelle Ergänzung sowohl des Studienprotokolls als auch des SAP erfolgte im März, sodass man davon ausgehen kann, dass eben das in Unkenntnis erfolgte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Erledigt, Herr Sindern? – Okay. Dann Herr Mayer.

Herr Dr. Mayer: Noch eine Nachfrage: Aber soweit ich hier vorher gehört habe, ist zum ersten Datenschnitt entblindet worden, oder? Das heißt, da sind doch der SAP und alles nach Entblindung verändert worden. Kann man dann davon ausgehen, dass keiner etwas weiß?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Frosien.

Herr Frosien (Janssen): Selbstverständlich gibt es ein Monitoring der Fallzahlen. Ansonsten wäre es auch nicht möglich, überhaupt die eventgetriebenen Analysen durchzuführen. Das ist aber von einem unabhängigen Komitee durchgeführt worden, was selbstverständlich noch weiterhin in der Studie fortgeführt wird.

Ich kann nur noch wiederholen: Das Database Lock ist im April vorgenommen worden, und die Events bzw. die Anpassungen sowohl des SAP als auch des Protokolls erfolgten im März, sodass es keinerlei Hinweise darauf gibt, dass hier in Kenntnis der Eventraten ein Datenschnitt vorgenommen wurde. Im Übrigen liegen hier Time-to-Event-Analysen vor, die eben nur mit einem formellen Datenschnitt und mit einer umfassenden Analyse der Daten zu machen sind, sodass hier keinerlei Möglichkeit besteht, vorab zu wissen, wie sich die Daten bewegen bzw. sich dann auch darstellen.

Herr Dr. Mayer: Ich habe nochmals eine kurze Nachfrage. – Aber jetzt noch mal für mich: Sie sind doch sozusagen der Sponsor der Studie, und Sie setzen Monitore ein. Die Monitore besuchen jeden Prüfarzt regelmäßig, sammeln Daten, und Database lock heißt doch nur, dass die Daten, die eingegeben worden sind, nicht mehr verändert werden. Das heißt aber nicht, dass man die eingesammelten Daten nicht kennt, die eingesammelt worden sind. So kenne ich Database Lock: Man macht nichts mehr an den Daten, aber kennen kann man sie natürlich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Frosien oder Herr Eisele.

Herr PD Dr. Eisele (Janssen): Herr Frosien hatte es eben aus meiner Sicht schon gesagt: Die Fallzahlen werden über dieses verblindete Datenkomitee erfasst oder monitoriert. Aber es ist nicht so, dass sozusagen dieser Datenschnitt jetzt gemacht worden ist, weil man ein bestimmtes Ergebnis hatte, sondern das ist sozusagen unabhängig davon.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Aber wenn ich das richtig verstanden habe, ist dieser Datenschnitt auf Geheiß der Zulassungsbehörden entstanden. Er war also von extern getriggert, und das heißt, Sie müssten, um eine Fallzahl zu bestimmen, die in der zeitlichen Nähe dazu liegt, doch irgendwie wissen, wie viele Events aufgetreten sind. Zumindest das müssten Sie doch wissen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Sindern.

Herr Dr. Sindern (Janssen): Zunächst nochmals: Es war keine offizielle Aufforderung der Zulassungsbehörden, sondern es war eine interne Entscheidung, die wir getroffen haben – der Konzern, nicht wir in Deutschland –, die natürlich auch darauf zurückzuführen ist, dass generell ein späterer Datenschnitt mit mehr Reife verbunden ist, was dann auch die Aussagefähigkeit erhöht.

Ich denke, wir haben es jetzt schon ein paarmal gesagt: Es gibt ein Monitoring der Fallzahlen. Aber von da dann auch eine genaue Aussage zu machen, was die Ergebnisse sind, ohne die ganze Datenbank aufbereitet zu haben und alle Analysen zu fahren – es ist ja ein Vorgang von Wochen, der dafür erforderlich ist –, also die Vorstellung, man schaue so lange in die Daten hinein, bis das Ergebnis passe, entspricht nicht der Realität. Wenn das die Annahme ist, die hier besteht, kann ich nur sagen: Das kann nicht der Fall sein, und das ist auch nicht der Fall.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, das ist nicht die Annahme, Herr Sindern; ich kann Sie da sofort beruhigen. Vielmehr differenzieren wir hier regelhaft zwischen vorher im Studienprotokoll vorgesehenen Datenschnitten oder aufgrund von hoheitlichen Maßnahmen nachträglich angeforderten Datenschnitten, um eben von vornherein jedem Beteiligten die Lust und die Laune zu nehmen, mit Gott welchen möglichen oder unmöglichen Manipulationsversuchen just in time die richtigen Datenschnitte zu ziehen. Es geht hier also weniger um die Frage, ob das jetzt von Ihnen in irgendeiner Form manipuliert worden ist. Die Frage, die wir uns immer stellen, ist vielmehr: War das eine Zahl, die vorher im Studienprotokoll vorgesehen war, oder ist die EMA irgendwann gekommen und hat gesagt, so, wir wollen das jetzt aus den und den Gründen haben, oder hat man das, weil man gesagt hat, je mehr Ereignisse man hat, umso besser wird es wohl sein, möglicherweise dann selbst gesetzt? Also, es geht weniger um den Vorwurf, dass Sie da irgendwelche Manipulationen betrieben haben, sondern um die Frage: Besteht nicht möglicherweise eine Selektion oder Verzerrung darin, dass zu einem Zeitpunkt, der nicht präspezifiziert war, dann eben ein solcher Datenschnitt gemacht wird? Das ist eine verfahrensrechtlich legitime Frage. – Herr Mayer.

Herr Dr. Mayer: Ich habe abschließend noch eine Nachfrage dazu. Wenn das sozusagen unternehmensgetriggert war, verstehe ich aber trotzdem nicht, warum der Datenschnitt gerade jetzt gemacht worden ist, nämlich zum Dossier. Ich meine, wenn er Ende 2018 gemacht worden wäre, dann wäre er auch anderthalb Jahre nach dem Mai 2017 gemacht worden, also mit deutlich reiferen Daten, und hätte primär eingereicht werden können. Warum haben Sie das jetzt gerade zur Stellungnahme eingereicht? Das verstehe ich nicht. Klar, ist es sozusagen noch einmal ein bisschen später, aber der große Zeitraum war ja derjenige von dem ersten Datenschnitt bis Ende 2018, als Sie das Dossier zusammengestellt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Sindern.

Herr Dr. Sindern (Janssen): Hätten wir das zum Dossier gewusst, hätten wir das geschrieben. Deshalb hatte ich eben auch nochmals genau die Zeitpunkte und Daten genannt, die hier zu nennen sind. Es war eine Anpassung des Studienprotokolls am 3. März und des SAP am 4. März. Ich glaube, das Dossier haben wir am 1. Februar eingereicht. Herr Frosien nannte eben, dass die Eventrate im April erreicht worden ist. Mit dem Erreichen dieser Eventzahl haben wir von diesem Datenschnitt Kenntnis bekommen. Wir haben die Geschäftsstelle kontaktiert – das war im April – und auch gefragt, wie wir nun damit umgehen sollen, und darauf die Antwort bekommen, dass wir den Datenschnitt mit der schriftlichen Stellungnahme einreichen sollen; so war genau der Zeitablauf.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wobei ich sage, aus der Auskunft der Geschäftsstelle, dass Sie das mit der Stellungnahme einreichen, ist natürlich keine Folgerung zu ziehen, wie wir damit dann am Ende des Tages umgehen. – Jetzt habe ich Herrn Ehrmann und dann Herrn Nell.

Herr Ehrmann: Aus Patientensicht ist ja nicht nur die Verbesserung oder Erhaltung der Lebensqualität interessant oder wichtig, sondern auch das Gesamtüberleben. Da haben wir ja quasi zunächst nur vorläufige Daten. Mich interessiert, ob noch die Chance besteht, dass wir langfristige Daten zum Gesamtüberleben bekommen, weil das für uns auch ein sehr wichtiges Kriterium ist. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Frosien.

Herr Frosien (Janssen): Die Studie läuft weiter, der finale Datenschnitt ist auch eventgetrieben bei 85 Prozent der erwarteten Events. Das ist vermutlich gegen Ende 2022 zu erwarten, sodass wir dann einen finalen CSR Mitte 2023 erwarten dürfen. Das heißt, auch da werden selbstverständlich Langzeitdaten zum Gesamtüberleben vorliegen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Nell.

Herr Dr. Nell: Ich habe noch eine Rückfrage. Im EPAR wird der 12. September 2018 erwähnt. Gab es da auch noch einmal eine Interimsanalyse, oder wie ist das da zu verstehen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Frosien.

Herr Frosien (Janssen): Das war ein numerisches Update. Auf Anfrage der EMA sollte eben ein Fallzahl-Monitoring erfolgen – auch das wurde von der unabhängigen Monitoring-Kommission vorgenommen –, und diese Fallzahlentwicklung wurde dann zu 120 Tagen und 180 Tagen eingereicht. Weil die EMA durchaus in Erwartung von reiferen OS-Daten wissen wollte, wie sich das entwickle und wann in dem Fall der finale Datenschnitt zu erwarten sei, ist Janssen dem gefolgt und hat ein Fallzahl-Update eingereicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel.

Frau Bickel: Reichen Sie denn jetzt diesen neuen Datenschnitt bei der EMA ein?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Frosien.

Herr Frosien (Janssen): Die Daten werden publiziert und dementsprechend auch in weiteren Verfahren und in dem weiteren Verlauf genutzt, ja.

Frau Bickel: Ich habe es akustisch nicht verstanden: Sie werden was?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Er hat gesagt, dass sie publiziert werden und in weiteren Verfahren genutzt werden. Die Frage, ob sie explizit der EMA vorgelegt werden, hat er nicht beantwortet. – Deshalb müssen Sie sie noch beantworten.

Herr Frosien (Janssen): Soweit ich informiert bin, ist davon, da es eben eine formelle Anpassung des Studienprotokolls und des SAP gegeben hat, auch die EMA in Kenntnis zu setzen und ist es dementsprechend vorzulegen, ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Mayer.

Herr Dr. Mayer: Weil ich vorhin vergessen habe zu fragen: Wie definieren Sie „formelle Anpassung“? Ist das das landläufige Amendment, oder ist das noch etwas Anderes?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Frosien.

Herr Frosien (Janssen): Es gab Amendment 9 des Protokolls, sodass dies aus unserer Sicht die formelle Anpassung ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke. – Fragen? Anregungen? – Frau Wenzel, Herr Vervölgyi.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich gestehe, wir haben es noch nicht ganz verstanden. Sie sagen immer, die 65 Prozent bezögen sich auf vorgegebene Ereignisse. Ich habe in Ihrer Stellungnahme „Todesfälle“ gelesen. Sind jetzt tatsächlich 65 Prozent der Todesfälle eingetreten? Ich frage danach, weil wir das aus dieser Stellungnahme, aus den Zahlen nicht entnehmen können; das war ja zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts noch deutlich weniger.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Frosien.

Herr Frosien (Janssen): Hier geht es um die Power-Kalkulation, wann eben ein statistisch signifikantes Ereignis mit einem vorab definierten Hazard Ratio zu erwarten ist. Die finale Analyse ist geplant, wenn 85 Prozent dieser gemäß Power-Kalkulation zu erwartenden Todesfälle eingetreten sind. Die 65 Prozent beziehen sich eben auf diese Power-Kalkulation. – Beantwortet das Ihre Frage?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. – Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Eine letzte Frage habe ich noch, und zwar geht es um die MMRM-Daten zum EQ-5D. Diese hatten Sie ebenfalls nachgereicht, und wir hatten sie auch im Dossier schon gesehen. Hier ist uns noch unklar, was genau Sie in dem MMRM-Modell ausgerechnet haben. Haben Sie die mittlere Änderung seit Studienbeginn ausgewertet, oder ist es ein Kontrast zu einem gewissen Zeitpunkt? Das ist uns noch nicht klar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Eisele.

Herr PD Dr. Eisele (Janssen): Es ist die Veränderung zu Baseline, die ausgewertet worden ist. Wir geben in dem beigelegten pdf-Dokument genau an, wie das MMRM-Modell bezüglich der Variablen aufgebaut ist. Es ist zudem ein Modell, das keine Zeitinteraktion enthält. Das heißt, es benutzt quasi die kompletten Daten über die Zyklen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Wenzel.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich habe noch zwei Nachfragen, die sich auf die Stellungnahme der AkdÄ beziehen; sie richten sich aber an den pU. Einen Punkt hatten Sie, Herr Tran, mit einem Nebensatz schon erwähnt: Der PSA-Wert war über die Studie hin verblindet. Dem behandelnden Arzt war es also über den PSA-Wert nicht möglich festzustellen, in welchem Arm der Patient war. Könnten Sie das vielleicht nochmals kurz bestätigen?

Die zweite Frage – das war, glaube ich, auch ein Kritikpunkt der AkdÄ – bezieht sich auf die Indikation einer ADT-Behandlung, nämlich die Frage, ob die Patienten, die hier eingeschlossen wurden, auch die

Voraussetzungen erfüllen, die in der S3-Leitlinie dafür vorgesehen sind, eben die PSA-Verdoppelungszeit von weniger als drei Monaten. Könnten Sie dazu auch noch etwas sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Tran, bitte.

Herr Tran (Janssen): Zur ersten Frage kann ich bestätigen, dass in der Studie der PSA-Wert tatsächlich verblindet war, weil man auch nicht das Risiko eingehen wollte, dass aufgrund eines alleinigen PSA-Anstieges die Therapie abgebrochen wurde, wodurch der MFS-Endpunkt natürlich nicht erreicht werden könnte. – War die zweite Frage jetzt auch an uns gerichtet?

(Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ja!)

– Okay. Das ist letztendlich alles in der Versorgungsrealität passiert. Es sind Patienten aufgrund der ärztlichen Entscheidung vor der Studie auf die ADT gesetzt worden. Was wir in der Studie tatsächlich untersucht haben, betraf das anschließende Geschehen: Wenn diese Patienten in den Progress kommen und kastrationsresistent werden, aber bei den Patienten mit einer PSA-Verdoppelungszeit von ≤ 10 noch keine Metastasen detektiert worden sind, dann wurden sie in die Studie eingeschlossen. Das war letztendlich das Einschlusskriterium, um dieses Hochrisikopatientengut zu selektionieren. Alles andere mit der ADT-Therapie war vor der Studie im Ermessen des Arztes.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend jemand von den Klinikern? – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, das Wichtige an diesem Verfahren ist eben, dass ADT als Androgendeprivation definiert ist. Das ist im Wesentlichen die Therapie mit Goserelin. Das ist ein relativ buntes Patientenkollektiv, die da hineinkommen. Meines Erachtens ist das Wichtige, dass die Kriterien für den raschen Progress erfüllt sind. Das ist sehr sauber definiert, und erfreulicherweise sind in allen drei Studien zu den drei Arzneimitteln dieselben Kriterien verwendet worden, dieselbe Verdoppelungszeit. Insofern sind die Studien auf die Dauer auch vergleichbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Danke schön. – Weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. – Dann würde ich Ihnen, wenn Sie wünschen, Herr Sindern, die Möglichkeit geben, die zurückliegende Stunde kurz zu repetieren.

Herr Dr. Sindern (Janssen): Vielen Dank, das mache ich gerne. – Aus unserer Sicht waren es zwei Themen, die besonders ausführlich diskutiert worden sind. Da ist einmal der zweite Datenschnitt. Den haben wir nach einer formellen Anpassung sowohl des Studienprotokolls als auch des statistischen Analyseplans vorgenommen. Ich denke, das war auch eine gute Entscheidung, weil die Daten deutlich reifer sind. Wir können jetzt eindeutig etwas zum Gesamtüberleben sagen; hier haben wir einen signifikanten Vorteil mit einem Hazard Ratio von 0,75. Aber auch an anderen Stellen heute haben wir gemerkt, dass die Daten reifer sind, etwa wenn es um die Vergleichbarkeit der Folgetherapien ging. Wir haben auch insgesamt viel mehr Sym-Prog-Ereignisse, sodass insgesamt der Datenschnitt reifer ist.

Wir sehen eine hohe Konsistenz auch zum ersten Datenschnitt, sodass beide Datenschnitte zusammen sicherlich eine gute Basis für die Nutzenbewertung liefern. Zum zweiten Datenschnitt ist auch zu sagen, dass wir es vollständig für diejenigen Endpunkte dargestellt haben, die erhoben worden sind. Die Endpunkte, die zum Beispiel radiografisch bestimmt worden sind, wurden im zweiten Datenschnitt dann nicht mehr dargestellt.

Aber die Vollständigkeit, weshalb ich das erwähne, betrifft insbesondere die Daten zur Verträglichkeit. Das ist der zweite Punkt, auf den ich hier eingehen möchte; denn sowohl im Dossier als auch in der schriftlichen Stellungnahme haben wir die Nebenwirkungen umfassend dargestellt und auch diskutiert.

Ich denke, wir haben sie ins rechte Licht gerückt und auch adäquat bilanziert. Zu dieser Einschätzung der guten Verträglichkeit kommt auch die EMA, die hier nicht nur insgesamt die gute Verträglichkeit bescheinigt, sondern dies auch vor dem Hintergrund der Tatsache tut, dass diese Patienten ja weitgehend keine Symptome der Erkrankung haben. Gerade vor diesem Hintergrund wird auf die Notwendigkeit einer guten Verträglichkeit verwiesen. Auch die Lebensqualitätsdaten, bei Patienten, denen es bei Einschluss in die Studie relativ gut geht, bleiben konstant und lassen aufgrund der Verträglichkeit nicht nach. Von daher spricht dies für Apalutamid.

Das waren die beiden Themen, auf die ich nochmals verweisen wollte. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Zusammenfassung und dafür, dass Sie alle uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das natürlich zu wägen haben und in unsere Entscheidung einbeziehen. – Damit können wir diese Anhörung beenden. Danke, dass Sie da waren.

Schluss der Anhörung: 15:05 Uhr